SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Citalopram Sandoz 20 mg filmomhulde tabletten
Citalopram Sandoz 30 mg filmomhulde tabletten
Citalopram Sandoz 40 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg citalopram (als hydrobromide).

Hulpstof met bekend effect
Elke filmomhulde tablet bevat 21,85 mg lactose (als monohydraat).

Elke filmomhulde tablet bevat 30 mg citalopram (als hydrobromide).

Hulpstof met bekend effect
Elke filmomhulde tablet bevat 32,78 mg lactose (als monohydraat).

Elke filmomhulde tablet bevat 40 mg citalopram (als hydrobromide).

Hulpstof met bekend effect
Elke filmomhulde tablet bevat 43,7 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

20 mg filmomhulde tabletten:
Witte, langwerpige, biconvexe, filmomhulde tablet met een breukstreep aan één kant en de afdruk C20.
De filmomhulde tabletten kunnen worden verdeeld in gelijke doses.

30 mg filmomhulde tabletten:
Witte, langwerpige, biconvexe, filmomhulde tablet met een breukstreep aan één kant en de afdruk C30.
De filmomhulde tabletten kunnen worden verdeeld in gelijke doses.

40 mg filmomhulde tabletten:
Witte, langwerpige, biconvexe, filmomhulde tablet met een breukstreep aan één kant en de afdruk C40.
De filmomhulde tabletten kunnen worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van ernstige depressieve episoden.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Citalopram moet worden toegediend als een enkele orale dosis 's morgens of 's avonds. De tabletten mogen met of zonder voedsel worden ingenomen, maar met vloeistof.

Pas twee weken na de start van de behandeling mag een antidepressief effect worden verwacht. De behandeling moet worden voortgezet tot de patiënt al 4-6 maanden geen symptomen meer heeft. Citalopram moet traag worden stopgezet; het wordt aangeraden de dosering geleidelijk te verlagen over een periode van minstens één tot twee weken.

Volwassenen
De aanbevolen startdosering is 20 mg citalopram per dag. Zo nodig mag de dosering worden verhoogd tot maximaal 40 mg per dag, afhankelijk van de individuele respons van de patiënt.

In klinische onderzoeken bleek een dagelijkse dosis van 40 mg het meest effectief te zijn; in sommige gevallen kan een dagelijkse dosis van 20 mg voldoende zijn.

Ouderen (> 65 jaar)
Bij ouderen moet de dosering worden verlaagd tot de helft van de aanbevolen dosering, bv. 10-20 mg per dag. Afhankelijk van de individuele respons van de patiënt kan de dosering worden verhoogd tot hoogstens 20 mg/dag.

Kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar
Citalopram mag niet worden gebruikt bij de behandeling van kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar (zie rubriek 4.4).

Nierinsufficiëntie
Een aanpassing van de dosis is niet vereist als de patiënt een lichte tot matige nierinsufficiëntie heeft. Er is geen informatie over de behandeling van patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring lager dan 30 ml/min).

Leverinsufficiëntie
Bij patiënten met een lichte of matige leverinsufficiëntie wordt een startdosering van 10 mg per dag aangeraden tijdens de eerste twee weken van de behandeling. Afhankelijk van de individuele respons van de patiënt mag de dosering worden verhoogd tot een maximum van 20 mg per dag. Voorzichtigheid is geboden en een extra zorgvuldige verhoging van de dosering wordt aangeraden bij patiënten met een sterk verminderde leverfunctie (zie rubriek 5.2).

Trage CYP2C19-metaboliseerders:
Bij bekende trage CYP2C19-metaboliseerders wordt een startdosering van 10 mg per dag aanbevolen tijdens de eerste twee weken van de behandeling. Afhankelijk van het resultaat van de behandeling kan de dosering daarna worden verhoogd tot 20 mg (zie rubriek 5.2).

Mogelijke ontwenningsverschijnselen bij stopzetting van SSRI's
Een plotselinge stopzetting moet worden vermeden. Als de behandeling met citalopram wordt stopgezet, moet de dosering geleidelijk worden verlaagd over een periode van minstens een tot twee weken om het risico op ontwenningsverschijnselen te verlagen (zie rubrieken 4.4 en 4.8). Als er ondraaglijke symptomen optreden na een verlaging van de dosering of bij stopzetting van de behandeling, kan worden overwogen de voordien voorgeschreven dosering te hervatten. Daarna kan de arts de dosering verder verlagen, maar geleidelijker.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Citalopram is gecontra-indiceerd bij patiënten met een bekende verlenging van het QT-interval of een aangeboren lang QT-syndroom.

Citalopram is gecontra-indiceerd tegelijk met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen (zie rubriek 4.5).

MAO-remmers (monoamino-oxidaseremmers)
Sommige gevallen vertoonden symptomen die leken op die van een serotoninesyndroom.

Citalopram mag niet worden gegeven aan patiënten die monoamino-oxidaseremmers (MAO-remmers) krijgen met inbegrip van selegiline in een dosering van meer dan 10 mg/dag. Citalopram mag na stopzetting van een irreversibele MAO-remmer ten vroegste na veertien dagen worden gegeven of na stopzetting van een reversibele MAO-remmer (RIMA) ten vroegste na de tijd die wordt vermeld in de bijsluiter van de RIMA. MAO-remmers mogen niet worden gestart de eerste zeven dagen na stopzetting van citalopram (zie rubriek 4.5).

Citalopram is gecontra-indiceerd in combinatie met linezolide tenzij er mogelijkheden zijn tot nauwgezette observatie en monitoring van de bloeddruk (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Ouderen
Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van ouderen (zie rubriek 4.2).

Nier- en leverinsufficiëntie
Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met een verminderde nier- en leverfunctie (zie rubriek 4.2).

Gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar
Antidepressiva mogen niet worden gebruikt bij de behandeling van kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar. Aan zelfmoord gerelateerde gedragingen (zelfmoordpoging en zelfmoordgedachten) en vijandigheid (vooral agressie, opstandig gedrag en woede) werden in klinische studies vaker waargenomen bij de kinderen en adolescenten die werden behandeld met antidepressiva, dan bij diegenen die werden behandeld met een placebo. Als op klinische gronden toch wordt beslist om te behandelen, moet de patiënt zorgvuldig worden gemonitord op het optreden van zelfmoordsymptomen. Bovendien zijn er geen gegevens over de veiligheid op lange termijn qua groei, rijping en cognitieve en gedragsontwikkeling bij kinderen en adolescenten.

Paradoxale angst
Sommige patiënten met een paniekstoornis kunnen sterkere angstsymptomen vertonen bij het starten van een behandeling met antidepressiva. Die paradoxale reactie verdwijnt gewoonlijk binnen twee weken na het starten van de behandeling. Een lage startdosering wordt aangeraden om de kans op een paradoxaal anxiogeen effect te verlagen (zie rubriek 4.2).

Hyponatriëmie
Hyponatriëmie, waarschijnlijk door ongepaste secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH), is gerapporteerd als een zeldzame bijwerking bij gebruik van SSRI's en verdwijnt gewoonlijk bij stopzetting van de behandeling. De meeste meldingen hadden betrekking op oudere patiënten, patiënten die diuretica gebruikten of patiënten die om andere redenen een vochttekort hadden. Oudere vrouwelijke patiënten lijken een bijzonder hoog risico te lopen.

Zelfmoord/zelfmoordgedachten of klinische verergering
Depressie gaat gepaard met een verhoogd risico op zelfmoordgedachten, zichzelf schade berokkenen en zelfmoord (aan zelfmoord gerelateerde evenementen). Dat risico houdt aan tot er een significante

remissie optreedt. Omdat het enkele weken of langer kan duren voor verbetering optreedt, moeten de patiënten van dichtbij worden gemonitord tot een dergelijke verbetering optreedt. Het is een algemene klinische ervaring dat het zelfmoordrisico kan toenemen in de beginstadia van het herstel.

Patiënten met een voorgeschiedenis van aan zelfmoord gerelateerde evenementen en patiënten die duidelijk blijk geven van zelfmoordgedachten voor de start van de behandeling, lopen een hoger risico op zelfmoordgedachten of zelfmoordpogingen en moeten tijdens de behandeling zorgvuldig worden gemonitord. In een meta-analyse van placebogecontroleerde klinische studies met antidepressiva bij volwassen patiënten met psychiatrische stoornissen werd met antidepressiva een hoger risico op zelfmoordgedrag waargenomen in vergelijking met de placebo bij patiënten jonger dan 25 jaar.

Tijdens de medicamenteuze behandeling moeten de patiënten en vooral dan patiënten met een hoog risico nauwgezet worden gevolgd, vooral in het begin van de behandeling en na verandering van de dosering. Patiënten (en zorgverstrekkers van de patiënten) moeten weten dat ze moeten letten op een eventuele klinische verergering, zelfmoordgedrag of -gedachten en ongewone veranderingen in het gedrag en dat ze onmiddellijk medisch advies moeten vragen als die symptomen optreden.

Akathisie/psychomotorische rusteloosheid
Het gebruik van SSRI's/SNRI's werd in verband gebracht met de ontwikkeling van akathisie, gekenmerkt door een subjectief onaangename of hinderlijke rusteloosheid en bewegingsdrang, vaak gepaard gaande met een onvermogen om stil te blijven zitten of staan. Die kans is het grootst tijdens de eerste weken van de behandeling. Bij patiënten die die symptomen ontwikkelen, kan een verhoging van de dosering schadelijk zijn.

Seksuele disfunctie
Selectieve serotonine heropnameremmers (SSRI's)/serotonine noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's) kunnen symptomen van seksuele disfunctie veroorzaken (zie rubriek 4.8). Er zijn meldingen geweest van langdurige seksuele disfunctie waar de symptomen bleven aanhouden ondanks het staken van de behandeling met SSRI's/SNRI.

Manie
Bij patiënten met een manisch-depressieve ziekte kan een verschuiving naar een manische fase optreden. Als de patiënt in een manische fase gaat, moet citalopram worden stopgezet.

Epilepsieaanvallen
Epilepsieaanvallen zijn een mogelijk risico van antidepressiva. Citalopram moet worden stopgezet bij een patiënt die epilepsieaanvallen ontwikkelt. Citalopram moet worden vermeden bij patiënten met een instabiele epilepsie en patiënten met een gecontroleerde epilepsie moeten zorgvuldig worden gevolgd. Citalopram moet worden stopgezet als de frequentie van epilepsieaanvallen toeneemt.

Ontwenningsverschijnselen die worden gezien bij stopzetting van een behandeling met SSRI's
Vaak treden ontwenningsverschijnselen op als een behandeling wordt stopgezet, vooral als de behandeling ineens wordt stopgezet (zie rubriek 4.8). In een klinische studie ter preventie van recidieven met citalopram werden bijwerkingen gezien bij 40% van de patiënten na stopzetting van de actieve behandeling en bij 20% van de patiënten die citalopram verder bleven innemen.

Het risico op ontwenningsverschijnselen kan afhangen van verschillende factoren, zoals de duur van de behandeling, de dosering en de snelheid waarmee de dosering wordt verlaagd. De meest gerapporteerde reacties zijn duizeligheid, gevoelsstoornissen (met inbegrip van paresthesie), slaapstoornissen (zoals insomnia en intense dromen), agitatie of angst, nausea en/of braken, tremor, verwardheid, zweten, hoofdpijn, diarree, hartkloppingen, emotionele instabiliteit, prikkelbaarheid en gezichtsstoornissen. Doorgaans zijn die symptomen mild of matig, maar bij sommige patiënten kunnen ze ernstig zijn. Ze treden gewoonlijk op de eerste dagen na stopzetting van de behandeling, maar er zijn zeer zeldzame gevallen gerapporteerd van dergelijke symptomen bij patiënten die per ongeluk een dosis hadden overgeslagen.

Doorgaans verdwijnen die symptomen vanzelf, gewoonlijk binnen 2 weken, maar bij sommige mensen kunnen ze langer aanhouden (2-3 maanden of langer). Daarom is het raadzaam citalopram bij stopzetting van de behandeling geleidelijk te verminderen over een periode van enkele weken of een maand, naargelang van de behoeften van de patiënt (zie "Mogelijke ontwenningsverschijnselen bij stopzetting van citalopram", rubriek 4.2).

Diabetes
Bij patiënten met diabetes kan een behandeling met een SSRI de glykemiecontrole verstoren. Het kan nodig zijn de dosering van insuline en/of orale antidiabetica aan te passen.

ECT (elektroconvulsieve therapie)
Er is beperkte klinische ervaring met concomitante toediening van citalopram en ECT; daarom is voorzichtigheid raadzaam.

Hemorragie
Er zijn gevallen gerapporteerd van verlengde bloedingstijd en/of bloedingsstoornissen zoals ecchymose, gynaecologische bloedingen, maag-darmbloedingen en andere huid- of slijmvliesbloedingen met SSRI's (zie rubriek 4.8). Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die SSRI's innemen, vooral bij concomitant gebruik met werkzame bestanddelen die invloed hebben op de functie van de bloedplaatjes, of andere werkzame bestanddelen die het bloedingsrisico kunnen verhogen, en bij patiënten met een voorgeschiedenis van bloedingsstoornissen (zie rubriek 4.5).
SSRI's/SNRI's kunnen het risico op postpartumbloeding verhogen (zie rubriek 4.6, 4.8).

Serotoninesyndroom
In zeldzame gevallen werd een serotoninesyndroom gerapporteerd bij patiënten die SSRI's gebruikten. Een combinatie van symptomen zoals agitatie, tremor, myoclonus en hyperthermie kan wijzen op de ontwikkeling van die aandoening. De behandeling met citalopram moet onmiddellijk worden stopgezet en er moet een symptomatische behandeling worden gestart.

Serotonerge geneesmiddelen
Citalopram mag niet tegelijk worden gebruikt met geneesmiddelen met serotonerge effecten zoals triptanen (met inbegrip van sumatriptan en oxitriptan), opioïden (met inbegrip van tramadol en buprenorfine) en tryptofaan omwille van het risico op het onstaan van het serotoninesyndroom.

Psychose
Behandeling van psychotische patiënten met depressieve episoden kan de psychotische symptomen versterken.

Sint-janskruid
Bijwerkingen kunnen frequenter zijn bij concomitant gebruik van citalopram en kruidenproducten die sint-janskruid *(Hypericum perforatum)* bevatten. Daarom mogen citalopram en preparaten op basis van sint-janskruid niet concomitant worden ingenomen (zie rubriek 4.5).

Verlenging van het QT-interval
Citalopram verlengt het QT-interval in verhouding tot de dosering. Tijdens de postmarketingperiode zijn gevallen van verlenging van het QT-interval en ventriculaire ritmestoornissen waaronder torsade de pointes gemeld, overwegend bij patiënten van het vrouwelijke geslacht, met hypokaliëmie of een vooraf bestaande QT-verlenging of andere hartaandoeningen (zie rubrieken 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 en 5.1).

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met significante bradycardie of bij patiënten met recent acuut myocardinfarct of ongecompenseerd hartfalen.

Elektrolytenstoornissen zoals hypokaliëmie en hypomagnesiëmie verhogen het risico op maligne ritmestoornissen en moeten worden gecorrigeerd voor de behandeling met citalopram wordt gestart.

Als patiënten met een stabiele hartziekte worden behandeld, moet een ecg-controle worden overwogen voor de behandeling wordt gestart.

Als er tekenen van hartritmestoornissen optreden tijdens behandeling met citalopram, moet de behandeling worden stopgezet en moet een ecg worden uitgevoerd.

Geslotenhoekglaucoom
SSRI's zoals citalopram kunnen een effect hebben op de grootte van de pupil met mydriase als gevolg. Dat mydriatische effect kan de ooghoek verkleinen, wat kan resulteren in een stijging van de oogdruk en geslotenhoekglaucoom, vooral bij gepredisponeerde patiënten. Daarom is voorzichtigheid geboden bij gebruik van citalopram bij patiënten met een geslotenhoekglaucoom of een voorgeschiedenis van glaucoom.

Citalopram Sandoz bevat lactose en natrium
Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.
Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacodynamische interacties

Op farmacodynamisch vlak zijn gevallen van serotoninesyndroom met citalopram en moclobemide en buspiron gerapporteerd.

Combinaties die gecontra-indiceerd zijn

MAO-remmers
Gelijktijdig gebruik van citalopram en MAO-remmers kan resulteren in ernstige bijwerkingen zoals een serotoninesyndroom (zie rubriek 4.3).
Er zijn gevallen van ernstige en soms fatale reacties gerapporteerd bij patiënten die een SSRI kregen in combinatie met een monoamino-oxidaseremmer (MAO-remmer), met inbegrip van de irreversibele MAO-remmer selegiline en de reversibele MAO-remmers linezolide en moclobemide, en bij patiënten bij wie recentelijk een SSRI werd stopgezet en een MAO-remmer werd gestart.
Sommige gevallen vertoonden symptomen die leken op die van een serotoninesyndroom. Symptomen van een interactie tussen de werkzame stof en een MAO-remmer zijn: agitatie, tremor, myoclonus en hyperthermie.

Verlenging van het QT-interval
Er werden geen farmacokinetische en farmacodynamische studies met citalopram en andere geneesmiddelen die het QT-interval verlengen, uitgevoerd. Een additief effect van citalopram en die geneesmiddelen kan niet worden uitgesloten. Daarom is gelijktijdige toediening van citalopram met geneesmiddelen die het QT-interval verlengen, zoals klasse IA- en klasse III-antiaritmica, antipsychotica (bv. fenothiazinederivaten, pimozide, haloperidol), tricyclische antidepressiva, bepaalde antibiotica (bv. sparfloxacine, moxifloxacine, erytromycine i.v., pentamidine, antimalariamiddelen vooral halofantrine), bepaalde antihistaminica (astemizol, mizolastine) gecontra-indiceerd.

Pimozide
Gelijktijdige toediening van één enkele dosis pimozide 2 mg aan proefpersonen die werden behandeld met racemisch citalopram 40 mg/dag gedurende 11 dagen, veroorzaakte een stijging van de AUC en de Cmax van pimozide, die evenwel niet gelijkmatig was gedurende de hele studie. Gelijktijdige toediening van pimozide en citalopram resulteerde in een gemiddelde stijging van het QTc-interval

met ongeveer 10 msec. Gezien de interactie die is waargenomen met een lage dosis pimozide, is gelijktijdige toediening van citalopram en pimozide gecontra-indiceerd.

Combinaties waarbij voorzorgen moeten worden genomen

Selegiline (selectieve MAO B-remmer)
In een studie van farmacokinetische/farmacodynamische interacties werden bij gelijktijdige toediening van citalopram (20 mg per dag) en selegiline (10 mg per dag) (een selectieve MAO-B-remmer) geen klinisch relevante interacties waargenomen. Gelijktijdig gebruik van citalopram en selegiline (in doseringen hoger dan 10 mg per dag) is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Serotonerge geneesmiddelen
Lithium en tryptofaan
In klinische studies waarin citalopram tegelijk met lithium werd gegeven, werden geen farmacodynamische interacties waargenomen. Er zijn evenwel gevallen van verhoogde effecten gerapporteerd als SSRI's samen met lithium of tryptofaan werden gegeven, en daarom is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdig gebruik van citalopram met die geneesmiddelen. Routine opvolging van de lithiumspiegels moet worden voortgezet zoals gebruikelijk.

Gelijktijdige toediening met serotoninerge geneesmiddelen zoals opioïden (met inbegrip van tramadol en buprenorfine) en triptanen (met inbegrip van sumatriptan en oxitriptan) kunnen leiden tot een toename van de met 5-HT samenhangende effecten.
In afwachting van verdere informatie wordt gelijktijdig gebruik van citalopram en 5-HT-agonisten zoals sumatriptan en andere triptanen niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Hemorragie
Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die tegelijkertijd worden behandeld met anticoagulantia, geneesmiddelen die invloed uitoefenen op de functie van de trombocyten, zoals niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), acetylsalicylzuur, dipyridamol en ticlopidine, of andere geneesmiddelen (bv. atypische antipsychotica) die het bloedingsrisico kunnen verhogen (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddelen die hypokaliëmie/hypomagnesiëmie veroorzaken
Voorzichtigheid is geboden bij concomitant gebruik van geneesmiddelen die hypokaliëmie/hypomagnesiëmie veroorzaken, omdat deze omstandigheden het risico op maligne aritmieën verhogen (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddelen die de epilepsiedrempel verlagen
SSRI's kunnen de epilepsiedrempel verlagen. Voorzichtigheid is geboden bij concomitant gebruik met andere geneesmiddelen die de epilepsiedrempel kunnen verlagen (bv. antidepressiva [SSRI's], neuroleptica [thioxanthenen en butyrofenonen], mefloquine, bupropion en tramadol).

Sint-janskruid
Er kunnen dynamische interacties optreden tussen SSRI's en het kruidenmiddel sint-janskruid (*Hypericum perforatum*), met een toename van de bijwerkingen als gevolg (zie rubriek 4.4). Farmacokinetische interacties werden niet onderzocht.

ECT (elektroconvulsieve therapie)
Er zijn geen klinische studies waarin de risico's of voordelen van gecombineerd gebruik van elektroconvulsieve therapie (ECT) en citalopram werden aangetoond (zie rubriek 4.4).

Alcohol
Er werden geen farmacodynamische of farmacokinetische interacties aangetoond tussen citalopram en alcohol. Maar de combinatie van citalopram en alcohol wordt niet aangeraden.

Farmacokinetische interacties

De biotransformatie van citalopram tot demethylcitalopram wordt gemedieerd door CYP2C19 (ongeveer 38%), CYP3A4 (ongeveer 31%) en CYP2D6 (ongeveer 31%) isoenzymen van het cytochroom P450 systeem. Het feit dat citalopram door meer dan één CYP wordt gemetaboliseerd, betekent dat remming van zijn biotransformatie minder waarschijnlijk is aangezien remming van één enzym kan worden gecompenseerd door een ander. Daarom is de waarschijnlijkheid van optreden van farmacokinetische medicamenteuze interacties in de klinische praktijk zeer laag bij gelijktijdige toediening van citalopram en andere geneesmiddelen.

Voeding
De absorptie en de andere farmacokinetische eigenschappen van citalopram veranderen niet bij inname van voedsel.

Invloed van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van citalopram

Gelijktijdige toediening met ketoconazol (een krachtige CYP3A4-remmer) veranderde de farmacokinetiek van citalopram niet.

In een farmacokinetische-interactiestudie met lithium en citalopram werden geen farmacokinetische interacties waargenomen (zie ook hoger).

Cimetidine
Een krachtige CYP2D6, 3A4 en 1A2-remmer, veroorzaakte een matige toename van de gemiddelde citalopramspiegels in evenwichtstoestand. Voorzichtigheid is geboden bij toediening van citalopram in combinatie met cimetidine. Een aanpassing van de dosis kan noodzakelijk zijn.

Omeprazole en andere CYP2C19 inhibitoren
Gelijktijdige toediening van escitalopram (de actieve enantiomeer van citalopram) met omeprazol 30 mg eenmaal per dag (een CYP2C19-remmer) resulteerde in een matige (ongeveer 50%) stijging van de plasmaconcentraties van escitalopram. Daarom is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdig gebruik met CYP2C19-remmers (bv. omeprazol, esomeprazol, fluconazol, fluvoxamine, lansoprazol, ticlopidine) of cimetidine.

Metoprolol
Voorzichtigheid wordt aanbevolen wanneer citalopram gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door dit enzyme, en die een nauwe therapeutische index hebben, bv. flecainide, propafenon en metoprolol (indien bij hartfalen gebruikt), of bepaalde geneesmiddelen die inwerken op het centraal zenuwstelsel en die hoofdzakelijk worden gemetaboliseerd door CYP2D6, bv. antidepressiva zoals desipramine, clomipramine en nortriptyline of antipsychotica zoals risperidon, thioridazine en haloperidol. Een aanpassing van de dosis kan noodzakelijk zijn. Gelijktijdige toediening met metoprolol resulteerde in een verdubbeling van de plasmaconcentraties van metoprolol, maar verhoogde het effect van metoprolol op de bloeddruk en het hartritme niet statistisch significant.

Effecten van citalopram op andere geneesmiddelen

In een farmacokinetische- en farmacodynamische interactiestudie met gelijktijdige toediening van citalopram en metoprolol (een substraat voor CYP2D6) werd bij gezonde vrijwilligers een verdubbeling van de metoprololconcentraties waargenomen, maar geen statistisch significante toename van het effect van metoprolol op de bloeddruk en de hartfrequentie.

Citalopram en demethylcitalopram zijn verwaarloosbare remmers van CYP2C9, CYP2E1 en CYP3A4 en slechts zwakke remmers van CYP1A2, CYP2C19 en CYP2D6 in vergelijking met andere SSRI's, waarvan is aangetoond dat het significante remmers zijn.

Levomepromazine, digoxine, carbamazepine
Er werden geen of slechts zeer kleine veranderingen, die klinisch niet belangrijk waren, waargenomen als citalopram werd gegeven met substraten voor CYP1A2 (clozapine en theofylline), CYP2C9 (warfarine), CYP2C19 (imipramine en mefenytoïne), CYP2D6 (sparteïne, imipramine, amitriptyline, risperidon) en CYP3A4 (warfarine, carbamazepine (en zijn metaboliet carbamazepine-epoxide) en triazolam).

Er werd geen farmacokinetische interactie waargenomen tussen citalopram en levomepromazine of digoxine (wat erop wijst dat citalopram P-glycoproteïne noch induceert noch remt).

In een farmacokinetische studie werd geen effect aangetoond op de spiegels van citalopram of imipramine, hoewel de concentratie van desipramine, de belangrijkste metaboliet van imipramine, steeg. Als desipramine wordt gecombineerd met citalopram, wordt een stijging van de plasmaconcentratie van desipramine waargenomen. Een verlaging van de dosering van desipramine kan noodzakelijk zijn.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Gepubliceerde gegevens over zwangere vrouwen (meer dan 2.500 blootgestelde zwangerschappen) wijzen niet op malformatieve foetale/neonatale toxiciteit. Citalopram mag tijdens de zwangerschap echter niet worden gebruikt tenzij het absoluut noodzakelijk is en alleen na een zorgvuldige evaluatie van de risico-batenverhouding.

Pasgeborenen moeten worden geobserveerd als de moeder citalopram blijft gebruiken tot in de latere stadia van de zwangerschap, vooral in het laatste trimester. Plotselinge stopzetting tijdens de zwangerschap moet worden vermeden.

De volgende symptomen kunnen bij de pasgeborene optreden als de moeder SSRI/SNRI heeft gebruikt in de latere stadia van de zwangerschap: respiratoire distress, cyanose, apneu, convulsies, instabiliteit van de temperatuur, voedingsproblemen, braken, hypoglykemie, hypertonie, hypotonie, hyperreflexie, tremor, zenuwachtigheid, prikkelbaarheid, lethargie, constant huilen, slaperigheid en slaapmoeilijkheden. Die symptomen kunnen te wijten zijn aan serotoninerge effecten of aan ontwenningsverschijnselen. In de meeste gevallen beginnen de complicaties onmiddellijk of kort (< 24 uur) na de bevalling.

Epidemiologische gegevens wijzen erop dat het gebruik van SSRI's tijdens de zwangerschap, vooral op het einde van de zwangerschap, het risico op persisterende pulmonale hypertensie bij de pasgeborene (PPHN) zou kunnen verhogen. Het waargenomen risico was ongeveer 5 gevallen per 1.000 zwangerschappen. In de algemene bevolking treden 1 tot 2 gevallen van PPHN per 1.000 zwangerschappen op.

Observationele gegevens wijzen op een verhoogd risico (minder dan factor 2) op postpartumbloeding na blootstelling aan SSRI/SNRI in de maand voorafgaand aan de geboorte (zie rubriek 4.4, 4.8).

Borstvoeding
Citalopram wordt uitgescheiden in de moedermelk. Naar schatting zal een zogende zuigeling ongeveer 5% van de dagdosering bij de moeder uitgedrukt in mg/kg binnenkrijgen. Er werden geen of slechts geringe bijwerkingen waargenomen bij de zuigelingen. De bestaande informatie is echter onvoldoende om het risico voor het kind te beoordelen. Voorzichtigheid is geboden.

Vruchtbaarheid
In dieronderzoek is aangetoond dat citalopram invloed kan hebben op de kwaliteit van het sperma (zie rubriek 5.3).
Gevalsbeschrijvingen bij de mens met sommige SSRI's hebben aangetoond dat een effect op de kwaliteit van het sperma reversibel is.
Tot nog toe werd geen invloed op de vruchtbaarheid bij de mens waargenomen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Citalopram heeft kleine tot matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Psychoactieve geneesmiddelen kunnen het vermogen om te oordelen en te reageren in noodgevallen verstoren. De patiënten moeten worden ingelicht over die effecten en moeten weten dat hun rijvaardigheid en hun vermogen om machines te bedienen, kunnen worden beïnvloed.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen die worden waargenomen met citalopram, zijn doorgaans mild en van voorbijgaande aard. Ze komen het vaakst voor tijdens de eerste week of de eerste twee weken van de behandeling en verminderen daarna gewoonlijk. De bijwerkingen worden gepresenteerd met de MedDRA-voorkeursterm.

Voor de volgende bijwerkingen werd een dosisrespons vastgesteld: meer zweten, droge mond, slapeloosheid, slaperigheid, diarree, nausea en vermoeidheid.

De tabel toont het percentage bijwerkingen van SSRI's en/of citalopram die werden gezien bij ≥ 1% van de patiënten in dubbelblinde, placebogecontroleerde studies of tijdens de postmarketingbewaking. Frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak (≥1/10); vaak (≥1/100 tot < 1/10); soms (≥1/1 000 tot < 1/100); zelden (≥1/10 000 tot ≤1/1 000); niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

	zeer vaak (≥1/10)	**vaak (≥1/100, < 1/10)**	**soms (≥1/1 000, < 1/100)**	**zelden (≥1/10 000, ≤1/1 000)**	**niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)**
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen					Trombocytopenie
Immuunsysteem-aandoeningen					Overgevoeligheid, anafylactische reactie
Endocriene aandoeningen					Niet-aangepaste secretie van ADH, hyperprolactinemie
Voedings- en stofwisselings-stoornissen		Verminderde eetlust, gewichtsafname	Verhoogde eetlust, gewichtstoename	Hyponatriëmie	Hypokaliëmie
Psychische stoornissen		Agitatie, zenuwachtigheid, slaapstoornissen, abnormale dromen, amnesie, angst, verminderd libido, anorexie, apathie, verwardheid, abnormaal orgasme (vrouw)	Agressie, depersonalisatie, euforie, verhoogde libido, hallucinaties, manie		Bruxisme, rusteloosheid, paniekaanvallen, zelfmoordgedachten/ -gedrag*

Zenuwstelsel-aandoeningen	Hoofdpijn, slaperigheid, slapeloosheid	Tremor, duizeligheid, migraine, Paresthesie, aandachtsstoornis	Syncope, epileptische aanvallen	Grand mal convulsie, dyskinesie, smaakstoornis	Convulsies, serotonine syndroom, extrapiramidale stoornis, akathisie, bewegingsstoornis
Oogaandoeningen	Accommodatie stoornissen		Mydriase		Gezichtsstoornissen
Evenwichtsorgaan- en oor-aandoeningen		Tinnitus			
Hartaandoeningen	Hartkloppingen		Bradycardie, tachycardie		QT-verlengd op het elektrocardiogram, ventriculaire aritmieën waaronder torsade de pointes
Bloedvat-aandoeningen		Hypotensie, hypertensie		Hemorragie	Orthostatische hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		Rinitis, sinusitis, geeuwen	Hoesten, dyspneu		Epistaxis
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Nausea, droge mond	Dyspepsie, braken, buikpijn, flatulentie, meer speekselsecretie, constipatie, diarree			Gastro-intestinale bloedingen (inclusief rectale bloedingen)
Lever- en gal-aandoeningen				Hepatitis	Abnormale leverfunctiewaarden
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Toegenomen transpiratie	Pruritus	Urticaria, alopecia, rash, purpura, fotosensitiviteit		Ecchymose, angio-oedeem
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Myalgie, arthralgie			
Nier- en urineweg-aandoeningen		Urineretentie, mictiestoornis, polyurie			
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		Ejaculatiefalen, ejaculatiestoornis, anorgasmie bij vrouwen, dysmenorroe, impotentie	Menorragie (vrouw)		Postpartumbloeding**, Metrorragie (vrouw), Priapisme (man), galactorroe (man)
Algemene aandoeningen		Asthenie, vermoeidheid, smaakstoornissen	Oedeem, malaise	Pyrexie	

* Gevallen van zelfmoordgedachten of zelfmoordgedrag werden gerapporteerd tijdens behandeling met citalopram of kort na stopzetting van de behandeling (zie rubriek 4.4).

** Dit voorval is gemeld voor de therapeutische groep van SSRI's/SNRI's (zie rubriek 4.4, 4.6).

Botfracturen

In epidemiologische studies, overwegend uitgevoerd bij patiënten van 50 jaar en ouder, is een verhoogd risico op botbreuken waargenomen bij patiënten die SSRI's en TCA's kregen. Het is niet bekend waardoor dit risico ontstaat.

Verlenging van het QT-interval

Tijdens de postmarketingbewaking zijn gevallen van QT-verlenging en ventriculaire ritmestoornissen zoals torsade de pointes gerapporteerd, overwegend bij patiënten van het vrouwelijke geslacht,

patiënten met hypokaliëmie of met bestaande QT-verlenging of andere hartaandoeningen (zie rubriek 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 en 5.1).

Mogelijke ontwenningsverschijnselen bij stopzetting van een behandeling met citalopram
Stopzetting van citalopram (vooral als het ineens wordt stopgezet) leidt vaak tot ontwenningsverschijnselen. De meest gerapporteerde reacties zijn duizeligheid, gevoelsstoornissen (met inbegrip van paresthesie), slaapstoornissen (zoals insomnia en intense dromen), agitatie of angst, nausea en/of braken, tremor, verwardheid, zweten, hoofdpijn, diarree, palpitaties, emotionele instabiliteit, prikkelbaarheid en gezichtsstoornissen. Doorgaans zijn die symptomen mild of matig en van voorbijgaande aard, maar bij sommige patiënten kunnen ze ernstig zijn en/of langdurig. Daarom is het raadzaam de behandeling geleidelijk stop te zetten door de dosering te verlagen als verdere behandeling met citalopram niet meer nodig is (zie rubriek 4.2 en rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, www.fagg.be, Afdeling Vigilantie: Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Overdosering

Toxiciteit
Uitgebreide klinische gegevens over overdosering van citalopram zijn beperkt en in veel gevallen was er ook een overdosering van andere geneesmiddelen/alcohol. Er zijn fatale gevallen van overdosering van citalopram gerapporteerd met citalopram alleen, maar in de meeste fatale gevallen was er ook een overdosering van andere geneesmiddelen.

Symptomen
De volgende symptomen werden gezien bij een gerapporteerde overdosering van citalopram: convulsie, tachycardie, slaperigheid, verlenging van het QT-interval, coma, braken, tremor, hypotensie, hartstilstand, nausea, serotoninesyndroom, agitatie, bradycardie, duizeligheid, bundeltakblok, QRS-verlenging, hypertensie, mydriase, torsade de pointes, stupor, zweten, cyanose, hyperventilatie en atriale en ventriculaire ritmestoornissen.

Behandeling
Er is geen specifiek antidotum voor citalopram bekend. Zorg ervoor dat de luchtwegen vrij blijven, en zorg voor voldoende zuurstoftoevoer en een goede ademhaling. De behandeling moet symptomatisch en ondersteunend zijn. Actieve kool, osmotische laxeermiddelen (zoals natriumsulfaat) en maaglediging moeten worden overwogen. Als het bewustzijn verminderd is, moet de patiënt worden geïntubeerd. Het EKG en de vitale tekenen moeten worden gevolgd.

EKG-monitoring wordt aangeraden in geval van een overdosering bij patiënten met congestief hartfalen/bradyaritmieën, bij patiënten die nog andere geneesmiddelen gebruiken die het QT-interval kunnen verlengen, of bij patiënten met een verstoord metabolisme, bv. leverinsufficiëntie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antidepressivum, selectieve serotonineheropnameremmer

ATC-code: N06A B04

Citalopram is een antidepressivum met een sterke, selectieve remmende werking op de opname van 5-hydroxytryptamine (5-HT, serotonine).

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten
Er treedt geen tolerantie op voor het remmende effect van citalopram op de opname van 5-HT bij langetermijnbehandeling.
Het antidepressieve effect hangt waarschijnlijk samen met de specifieke remming van de serotonineopname in de neuronen van de hersenen.
Citalopram heeft bijna geen effect op de neuronale opname van noradrenaline, dopamine en gamma-aminoboterzuur. Citalopram heeft geen of maar zeer weinig affiniteit voor cholinerge, histaminerge en allerhande adrenerge, serotoninerge en dopaminerge receptoren.
Citalopram is een bicyclisch isobenzofuraanderivaat, dat chemisch niet verwant is met tricyclische en tetracyclische antidepressiva of andere bestaande antidepressiva. De belangrijkste metabolieten van citalopram zijn ook selectieve serotonineheropnameremmers, hoewel in mindere mate. De metabolieten dragen niet bij tot het totale antidepressieve effect.

In een dubbelblinde, placebogecontroleerde ecg-studie bij gezonde proefpersonen was de verandering van het QTc (Fridericia-correctie) ten opzichte van het begin 7,5 (90% BI 5,9-9,1) msec met een dosering van 20 mg/dag en 16,7 (90% BI 15,0-18,4) msec met een dosering van 60 mg/dag (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 en 4.9).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Algemene kenmerken van het werkzame bestanddeel
Absorptie
Citalopram wordt snel geabsorbeerd na orale toediening: de maximale plasmaconcentratie wordt bereikt na gemiddeld 4 (1-7) uur. De absorptie hangt niet af van de voedselinname. De orale biologische beschikbaarheid is ongeveer 80%.

Distributie
Het ogenschijnlijke distributievolume is 12-17 l/kg. De plasma-eiwitbinding van citalopram en zijn metabolieten is lager dan 80%.

Biotransformatie
Citalopram wordt gemetaboliseerd tot demethylcitalopram, didemethylcitalopram, citalopram-N-oxide en het gedesamineerde propionzuurderivaat. Het propionzuurderivaat is farmacologisch inactief. Demethylcitalopram, didemethylcitalopram en citalopram-N-oxide zijn selectieve serotonineheropnameremmers, hoewel zwakker dan de moederstof. De concentraties van demethylcitalopram en didemethylcitalopram bedragen respectievelijk ongeveer 30-50% en 5-10%. De biotransformatie van citalopram tot demethylcitalopram vindt plaats via CYP2C19 (ongeveer 38%), CYP3A4 (ongeveer 31%) en CYP2D6 (ongeveer 31%). Het belangrijkste metaboliserende enzym is CYP2C19. Enige bijdrage van CYP3A4 en CYP2D6 is mogelijk.

Eliminatie
De plasmahalfwaardetijd is ongeveer 1 ½ dag. Na systemische toediening is de plasmaklaring ongeveer 0,3-0,4 l/min en na orale toediening is de plasmaklaring ongeveer 0,4 l/min.
Citalopram wordt vooral geëlimineerd via de lever (85%), maar ook gedeeltelijk (15%) via de nieren; 12-23% van de toegediende hoeveelheid citalopram wordt in onveranderde vorm via de urine geëlimineerd. De hepatische klaring is ongeveer 0,3 l/min en de renale klaring is 0,05-0,08 l/min.
De evenwichtsconcentraties worden bereikt na 1-2 weken. Er werd een lineaire relatie aangetoond tussen de plasmaconcentratie in evenwichtstoestand en de toegediende dosis. Met een dosering van 40 mg per dag wordt een gemiddelde plasmaconcentratie van ongeveer 300 nmol/l bereikt. Er is geen duidelijke relatie tussen de plasmaconcentraties van citalopram en de therapeutische respons of de bijwerkingen.

Patiëntgebonden kenmerken
Een langere plasmahalfwaardetijd en een lagere klaring werden gemeten bij oudere patiënten ten gevolge van een verminderd metabolisme.
De eliminatie van citalopram verloopt trager bij patiënten met een verminderde leverfunctie. De plasmahalfwaardetijd van citalopram is ongeveer tweemaal langer en de plasmaconcentratie in evenwichtstoestand is ongeveer tweemaal hoger dan bij patiënten met een normale leverfunctie. De eliminatie van citalopram verloopt trager bij patiënten met een lichte tot matige nierfunctiestoornis. Een langere halfwaardetijd en een licht verhoogde blootstelling aan citalopram werden waargenomen zonder belangrijke impact op de farmacokinetiek van citalopram. Er is geen informatie over de behandeling van patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring lager dan 20 ml/min).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Studies op proefdieren duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel. In verschillende organen werd fosfolipidose waargenomen in studies van de toxiciteit bij herhaalde dosering bij ratten. Dat reversibele effect treedt op met verschillende lipofiele amines en ging niet gepaard met morfologische en functionele effecten. De klinische relevantie is niet duidelijk. Embryotoxiciteitsstudies bij ratten hebben skeletafwijkingen in het licht gesteld als de moederdieren hoge toxische doseringen kregen. De effecten waren mogelijk te wijten aan de farmacologische activiteit of konden een indirect effect zijn van de toxiciteit voor de moederdieren. In peri- en postnatale studies werd een verminderde overleving bij de jongen waargenomen tijdens de periode van borstvoeding. Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Diergegevens hebben uitgewezen dat citalopram de fertiliteitsindex en de zwangerschapsindex verlaagt, het aantal inplantingen verlaagt en afwijkingen van het sperma veroorzaakt na blootstelling die geacht wordt beduidend hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern:
Microkristallijne cellulose
Glycerol 85%
Magnesiumstearaat
Maïszetmeel
Lactosemonohydraat
Copovidon
Natriumzetmeelglycolaat (type A)

Filmomhulling:
Macrogol 6000
Hypromellose
Talk
Titaandioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De filmomhulde tabletten zijn verpakt in PVDC/PVC/aluminium blisterverpakkingen of zijn verpakt in een HDPE-fles en zitten in een doos.

20 mg filmomhulde tabletten
Verpakkingsgrootten:
Blisterverpakking: 12, 14, 20, 28, 30, 50, 50x1, 56, 98, 100, 250 filmomhulde tabletten
Fles: 250 filmomhulde tabletten

30 mg filmomhulde tabletten
Verpakkingsgrootten:
Blisterverpakking: 12, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 250 filmomhulde tabletten

40 mg filmomhulde tabletten
Verpakkingsgrootten:
Blisterverpakking: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100 filmomhulde tabletten
Fles: 250 filmomhulde tabletten

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sandoz nv/sa, Hermeslaan 1H, 1831 Machelen

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Citalopram Sandoz 20 mg filmomhulde tabletten:
- PVDC-PVC/aluminium blisterverpakkingen: BE255936
- HDPE-flessen: BE363054

Citalopram Sandoz 30 mg filmomhulde tabletten: BE255911
Citalopram Sandoz 40 mg filmomhulde tabletten:
- PVDC-PVC/aluminium blisterverpakkingen BE255945
- HDPE-flessen: BE363063

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning:
PVDC-PVC/aluminium blisterverpakkingen: 20 oktober 2003
HDPE-flessen: 01 maart 2010

Datum van laatste verlenging: 27 juni 2008

10. DATUM VAN HERZIENING/GOEDKEURING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst: 04/2026
Datum van goedkeuring van de tekst: 04/2026